

(ネズミ由来 13 株と *L. deliense* 由来 1 株)の MLS 解析から、池間島分離株は3つの亜系統に分類でき、それぞれ異なる 56kDa TSA 遺伝子タイプを有すること、しかし、いずれも台湾あるいはタイ分離株に近縁で、本土株とは明らかに異なることが明らかとなった。しかし、この解析では、日本本土で分離された株 10 株、韓国株(ゲノム決定株) 1 株、台湾(金門島)株 4 株、タイ株 3 株を比較対象として用いたが、本土株の数が充分ではなかった。そこで、以前に収集済みの本土株・台湾株を新たに培養し、培養できた菌株から順次 DNA を調整して MLS 解析を進めた。一部の株については現在配列取得中であるが、最終的には、45 株のデータが揃う予定である。最終的な解析は、全てのデータが揃った段階で実施することになるが、これまでに得られているデータから、池間島分離株(3系統)のいずれもが、台湾あるいはタイ分離株に近縁で、本土株とは明らかに異なることがほぼ確認できた。

E. 結論

国内に存在するリケッチア属細菌である RJ (YH 株、MZ08014 株、その他現時点で 12 株)、RH (Sendai-29 株)、LON (LON-90 株)のゲノム配列決定が終了し、RJ の株間および RH の株間での配列多様性は非常に低いことが明らかになった。特に RJ の配列多様性は極めて低く、その菌株識別(菌株タイピング)には全ゲノム配列あるいはゲノムワイドな SNP 解析が必要であることが明らかとなった。この RJ の特異な集団構造は、現在進行中のよりワイドな nation-wide ゲノム比較とゲノムレベルでの高精度系統解析によって、最終的な確認が必要であるが、学問的にも極めて重要な発見である。さらに本菌の国内での伝播・地理的拡散

の様式を解明するためにも、こういった現象が生じるメカニズム・理由を明らかにする必要があるが、世代交代時間の長さ、ダニの休眠期間の存在に加え、現在各地に分布している RJ がごく最近になって各地の拡がった可能性も考えられる。この点に関しては、LON に関しても、RJ との同様なゲノム比較解析およびゲノムレベルでの高精度系統解析を行い、同じような集団の均一性が存在するのか否かを確認することが重要である。

RJ の迅速検出に利用できる RJ 特異的配列は複数同定できているが、遺伝子検査法の開発のためには、RH (Sendai-29 株)と LON (LON-90 株)のアノテーションを終了し、さらに詳細な菌種間比較解析を行う必要がある。OT に関しては、池間島分離株(3系統)のいずれもが、台湾あるいはタイ分離株に近縁で、本土株とは明らかに異なることがほぼ確認できた。この結果は、池間島でのベクター種が台湾や東南アジアでのベクター種と同じ *L. deliense* であることに関連する可能性を強く示唆する。また、その侵入には、池間島と台湾・東南アジア間での交易の歴史が関係していると推測される。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

特記事項なし

2. 学会発表

- 1) Kitano T.: Characterization of *Orientia tsutsugamushi* Isolated in Ikema island. The 14th International Congress of

Acarology, 7/14-18, 2014, Kyoto.

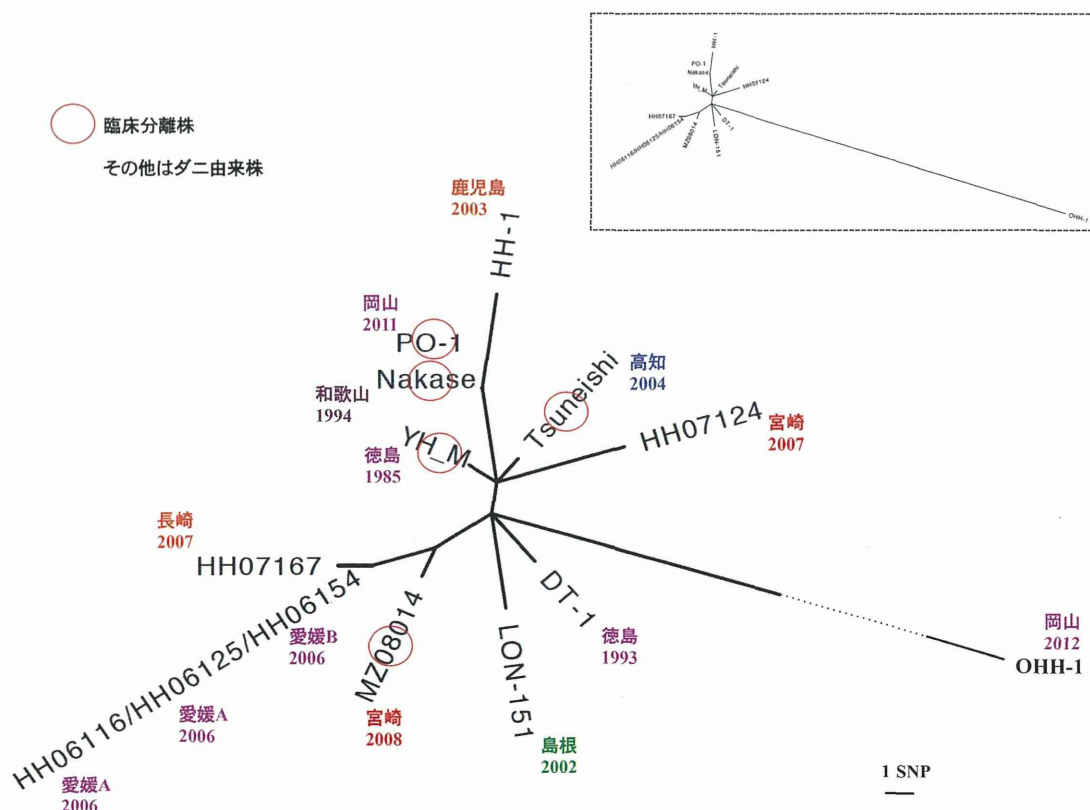
2) Akter A, Ooka T, Yamamoto S, Katsura K, Yoshimura D, Ogura Y, Itoh T, Hayashi T: Fine genomic comparison of *Rickettsia japonica* strains in Japan. 第67回日本細菌学会九州支部総会, 9/5-6, 2014, 鹿児島市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特記事項なし
2. 実用新案登録
特記事項なし
3. その他
特記事項なし

図 日本紅斑熱リケッチアの系統解析

日本紅斑熱リケッチアの全ゲノム配列に基づいた進化系統樹を示す。破線の枠内は、これまでにゲノム解析が終了した14株の系統樹であり、1株のダニ由来株以外は極めて近縁な菌株である。枠外には、1株のダニ由来株以外の菌株の系統樹を拡大したもの示した。また、分離年度、分離地域(県)および臨床由来・ダニ由来の区別を示した。



平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)
ダニ媒介性細菌感染症の診断・治療体制構築とその基盤となる技術・情報の体系化に関する研究
分担研究報告書

国内発症リケッチア感染症における臨床情報の収集・解析
および臨床ネットワークの構築

| | | | |
|-------|--------|---------|-------|
| 研究分担者 | 岩崎 博道 | 福井大学医学部 | 教授 |
| 研究協力者 | 高田 伸弘 | 福井大学医学部 | 特別研究員 |
| | 田居 克規 | 福井大学医学部 | 助教 |
| | 池ヶ谷 諭史 | 福井大学医学部 | 助教 |
| | 重見 博子 | 福井大学医学部 | 医員 |

研究要旨

近年、節足動物媒介性感染症に関する臨床現場での関心は確実に高まっている。2014 年にはエボラ出血熱、デング熱等の感染症に関連する報道も過熱する中、熱性感染症の鑑別疾患として SFTS やリケッチア症は重要な感染症となった。

このような背景のもと、とくにリケッチア症では早期診断・早期治療のためのレファレンス体制を構築することは大きな課題であった。つつが虫病においては、標準 3 型 (Gilliam, Karp, Kato 型) に加え、Shimokoshi, Kawasaki, Kuroki の 3 型を加えた 6 型の血清型診断が求められ、日本紅斑熱においては非流行地における診断体制の確立が求められていた。早期診断のためのアクセスには地域間格差が存在し、これを是正することが重要課題となっていた。日本リケッチア症臨床研究会にて報告された事例をみると、患者多発地に限れば検査体制は十分に普及したと判断されるが、未発症地ではこの問題は未解決のままである。新規の患者発掘のためには、他の重症熱性疾患との鑑別の中で、リケッチア症の正確な診断は極めて重要であり、本研究会は貴重な役割を担い続けている。

日本紅斑熱の標準治療は確定には至っていないものの、テトラサイクリンとニューキノロンの併用が有用であることを示す症例は確実に集積されつつある。つつが虫病でテトラサイクリンの有効性はほぼ確立されたと判断できるが、その作用メカニズムは未だ明らかとなっていない。今回はオートファジー制御に注目し検討を加え、単球系細胞に minocycline がオートファジーを誘導することを示唆する結果が得られた。この現象が生体にとって、病原リケッチアの排除に有用であることを証明することは今後の課題である。

背景と近況

2014 年度の日本リケッチア症臨床研究会が 2015 年 1 月 10 日に大津市にて開催された。30 題の演題が発表され、実際に経験された多くの臨床症例の情報が発信された。今回も日本紅斑熱の死亡例が含まれていた。リケッチア症において早期診断・早期治療は重要な臨床的課題である。2013 年より重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の患者発生が注目され、2014 年には新たに国内発症のデング熱が確認された。本研究会でも SFTS の症例報告がなされ、リケッチア症の重要な鑑別対象疾患であることが指摘された。

A. 研究目的

つつが虫病ではこの数年、Shimokoshi 型の感染事例が報告されるなど、病原血清型が多様化を示している。紅斑熱群リケッチア症においても、東北地方(仙台)、北陸地方(福井)および山陰地方(島根)でそれぞれ新たな病原体種(*R. heilongjiangensis*, *R. helvetica*, *R. tamurae*) が確認された。今このように、国内ではリケッチア症が新たな展開をみせるが、診断を確定できなければ、つつが虫病や日本紅斑熱として届け出のできない現行体制の下では、軽症例、疑診例および診断不明の死亡例などを含めた埋没症例が多数存在していることが危惧される。本研究ではリケッチア症の現状を把握し、診断および治療を含めた今後の対策を提案することを目的とした。リケッチア症の確定診断への対応については、レファレンス体制の再整備が求められる。早期診断・早期治療体制の構築は SFTS やデング熱までも含めた節足動物媒介性感染症全般における共通する課題とも考える。

臨床的には、重症化を抑制し生命を救うこと

も重要な課題である。リケッチア敗血症にともなう全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)の制御が重症化回避のために重要であることが示唆されてきた。この 1 年間、リケッチア症との鑑別の結果、SFTS と確認できた症例について、血中サイトカイン動態をリケッチア症と比較した。本研究では SIRS の病態背景にある高サイトカイン血症の制御に係るテトラサイクリン系抗菌薬の有効性についても検討を継続した。

B. 研究方法

1. 我が国において 2014 年に経験されたリケッチア感染症例の解析

第 7 回日本リケッチア症臨床研究会において報告された個々の症例について解析した。本研究会では、つつが虫病、日本紅斑熱の他に、鑑別診断の結果他の感染症であることが判明した症例も報告された。

2. リケッチア症における高サイトカイン血症の合併

リケッチア症の重症化の背景には SIRS を誘導する過剰な高サイトカイン血症が存在すると推測されている。つつが虫病、日本紅斑熱および SFTS の急性期ならびに回復期を含む経時的な血中サイトカイン・ケモカイン濃度(TNF- α , IL-12p40, IL-8, MIP-1 α , MCP-1 etc.)をマルチプレックスサスペンションアレイ(Bio-Plex 200 システム)または ELISA を用いて測定した。これらの結果は匿名化し、個人情報扱いにも配慮した。

3. Minocycline のオートファジー活性に与える影響

Minocycline (MINO)は抗リケッチア活性を有する抗菌薬である。つつが虫病では特効的作用を示し得るが、日本紅斑熱においては単独では有効性を示さないことが多く、ニューキノロン系薬との併用による救命例の報告が増加している。近年、病原体除去に、宿主細胞

のオートファジーが関与するとの報告もあるため、ウェスタンブロット法にてLC3-Iと、LC3-IIをマーカーとしてテトラサイクリン系抗菌薬によるオートファジー制御について評価した。

4. 2014 年の感染症診療コンサルテーションにおけるリケッチア症関連疾患

当病院の感染制御部では毎日 24 時間体制で、院内外および県内外の感染症に関連する相談を受け付けている。2014 年の 1 年間の具体的なコンサルテーションを解析した。

5. 倫理面への配慮

本研究における倫理に関する条件は、福井大学倫理委員会により承認されている。

承認番号: 倫審 24 第 28 号(平成 24 年 6 月 27 日)

課題名: リケッチア感染症における病態解析ならびに重症化機序解明に関する研究

申請者: 岩崎博道

C. 研究結果

1. 2014 年に経験された国内リケッチア感染症例

第 7 回日本リケッチア症臨床研究会にて 2014 年に各地で経験されたリケッチア症および、リケッチア症を疑いながらも最終診断は異なった症例の報告がなされた。つつが虫病では福島県より内科領域および皮膚科領域からの事例紹介があり、福島県内で経験される *Orientia tsutsugamushi* 感染の特徴が示された。島根県からは LAMP 法にて迅速診断可能であった事例が紹介された。国立感染症研究所からは国内の病原リケッチアの取り扱いの課題と診断への影響が考察された。日本紅斑熱では栃木県初および、奈良県初の症例がそれぞれ報告された他、島根県にて診断された事例、三重県伊勢市にて確認された脳炎を呈し死亡した事例、兵庫県からは多発性神経炎を合併した事例、熊本県からは圧迫骨折を契機に診断された事例が紹介された。

リケッチア症との鑑別を進める中で診断された徳島県内で発生した SFTS について、一般病院での対応に関する考察が述べられた。徳

島大学からは SFTS 症例を診療するに当たっての院内感染対策が示された。その他、本研究会ではマダニ刺症に関する多くの事例や、バルトネラ症や野兔病の症例も紹介された。

2. リケッチア症および SFTS における血中サイトカインの変動

2014 年に徳島県内で確認された SFTS 6 例の血清中各種サイトカイン濃度の変動を解析した。過去に検討したつつが虫病(和歌山県の 32 例)と、日本紅斑熱(島根県の 21 例)と臨床所見を比較した他、急性期および回復期のサイトカイン・ケモカインの血中濃度も比較検討した。それぞれの疾患群の最高体温は日本紅斑熱、SFTS、つつが虫病的順に高値を呈した(Fig. 1)。TNF- α は急性期において、有意に日本紅斑熱がつつが虫病より高値を示し、SFTS はその中間に位置した(Fig. 2)。IFN- γ 、MCP-1 に関しても同様の結果となった(Fig. 3, 4)。その他のサイトカイン・ケモカインに関しても IL-8、IP-10、MIP-1 α および MIP-1 β では同様の傾向を示したが、IL-6 のみ SFTS が、つつが虫病、日本紅斑熱より低値を示した(Table 1)。

3. テトラサイクリン系抗菌薬のオートファジー活性への影響

Pseudomonas aeruginosa 由来の LPS 刺激による実験系において、MINO (10~50 μ /ml) 添加では 6 時間後に LC3-II の顕著な増強を認め、オートファジーが誘導されることが示された。(Fig. 5)

4. リケッチア症に関するコンサルテーション

福井大学医学部附属病院の感染制御部では感染症に関連する様々な問題点や、疑問点に対して常時コンサルテーションを受け、即時に対応している。

2014 年 1 年間(1 月~12 月)において、1,055 件のコンサルテーションを受けた。その内訳をみるとリケッチアおよびリケッチア症に関連する問い合わせは 163 件(15.5%)を占めた。昨年の 94 件(11.4%)より、件数ベースで 42%の上昇を示した(Fig 6, 7)。

D. 考察

2014年は臨床現場でリケッチア症を診断する際の背景が大きく変化した。リケッチア症を疑った場合、SFTS やデング熱の可能性も考慮し、鑑別を行うことが求められる時代となった。広く節足動物媒介性感染症として一連の疾患を考える必要が生じてきたと考えられる。つつが虫病と日本紅斑熱は現在我が国では最も患者数の多いリケッチア症であるが、いずれも確定診断ができない限り報告することができない。ところが、つつが虫病では商業検査機関に検査を依頼した場合、標準 3 型(Gilliam, Karp, Kato)しか確認することができない。近年は Shimokoshi 型が広く本州に分布することが指摘され、Kawasaki 型および Kuroki 型を加えた 6 型のスクリーニングが求められる。さらに日本紅斑熱においては、商業検査機関での検査体制が現在まだできていないため、報告例が無いが、少ない都道府県では、適切に診断できず埋没してしまう症例も多いことが、第 7 回日本リケッチア症臨床研究会でも議論された。しかし、この領域の感染症に多くの医師が興味を示し始め、さらには国民も深い関心を寄せている。MINO はサイトカイン産生修飾能を有することがこれまでの研究により明らかとされてきたが、今回オートファジーを誘導することが新たに示され、多面的な作用メカニズムの一つとなりうることが推測された。

E. 結論

我が国では、いまだにリケッチア症に罹患して死亡する患者が報告されている。適切な時期に適切な診断がなされ、適切な治療が施行されれば、救命可能な感染症であると考えられるため、診断のためのアクセスを整え、治療の標準化を行うことは急務である。

今後の展開

ダニを含む節足動物媒介性感染症は、現在、感染患者発掘が極めて重要な時期である。医療者や国民の関心が高まったが、未解決で

ある早期診断・早期治療体制の確立を急ぐ必要がある。

F. 健康危険情報

あり(総括報告書に記載)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Inai K, Noriki S, Iwasaki H. Should prophylactic thrombolysis be routine in clinical practice? Evidence from an autopsy case of septicemia. BMC Clin Pathol 14: 6 doi: 10.1186/1472-6890-14-6, 2014.
- 2) Tai K, Iwasaki H, Ikegaya S, Takada N, Tamaki Y, Tabara K, Ueda T. Significantly higher cytokine and chemokine levels in patients with Japanese spotted fever than in those with tsutsugamushi disease. J Clin Microbiol 52: 1938-1946, 2014.
- 3) Inai K, Noriki S, Iwasaki H. Risk factor analysis for bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis: an autopsy study. Virchows Arch 465: 109-118. 2014.
- 4) Takai M, Yamauchi T, Fujita K, Lee S, Ookura M, Kishi S, Urasaki Y, Yoshida A, Iwasaki H, Ueda T. Controlling serum uric acid using febuxostat in cancer patients at risk of tumor lysis syndrome. Oncol Let 8: 1523-1527, 2014.
- 5) Tsukamoto H, Higashi T, Nakamura T,

- Tano R, Hida Y, Muroi Y, Ikegaya S, Iwasaki H, Masada M. Clinical impact of a multidisciplinary team approach to the initial treatment of patients with hospital-acquired bloodstream infections at a Japanese university hospital. *Am J Infect Control* 42: 970-975, 2014.
- 6) Yamauchi T, Tasaki T, Tai K, Ikegaya S, Takagi K, Negoro E, Kishi S, Yoshida A, Iwasaki H, Ueda T. Prognostic effect of peripheral blood cell counts in advanced diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP-like chemotherapy: A single institution analysis. *Oncol Let*, 2014.
- 7) Tasaki T, Yamauchi T, Matsuda Y, Takai M, Ookura M, Lee S, Tai K, Ikegaya S, Kishi S, Yoshida A, Urasaki Y, Iwasaki H, Ueda T. The response to induction therapy is crucial for the treatment outcome of elderly patients with acute myeloid leukemia: single-institution experience. *Anticancer Res* 34: 5631-5636, 2014
- 8) 大蔵美幸, 山内高弘, 根来英樹, 細野菜穂子, 岸 慎治, 稲井邦博, 和野雅治, 松本加奈, 岩崎博道, 森田邦彦, 上田孝典. 同種骨髄移植後再発しドナーリンパ球輸注療法により再寛解を得て13年後に sudden blast crisis で再発した慢性骨髄性白血病. *癌と化学療法* 41: 265-268, 2014.
- 9) 岩崎博道. 診断の見逃しの多いつつが虫病. *Medical Tribune* 47 (28): 10, 2014.
2. 学会発表
- 1) 田居克規, 岩崎博道, 池ヶ谷諭史. 日本紅斑熱とつつが虫病の急性期血清サイトカイン濃度の比較. 第6回日本リケッチア症臨床研究会・第20回リケッチア研究会合同研究発表会, 2014, 1.
- 2) 高田伸弘, 岩崎博道. 福井県のシモコシ型つつが虫病の発生スポットでの1年後の感染症調査. 第6回日本リケッチア症臨床研究会・第20回リケッチア研究会合同研究発表会, 2014, 1.
- 3) 岩崎博道. 感染と敗血症の治療ガイドラインについて. 福井トロンボモジュール講演会, 2014, 3.
- 4) 岩崎博道. 院内感染を防ぐための身近な感染対策. 鯖江市医師会3月十日会, 2014, 3.
- 5) 高田伸弘, 高橋 守, 山本正悟, 矢野泰弘, 佐藤寛子, 岩崎博道. 西日本域の福井県で初確認されたシモコシ型つつが虫病の感染環調査、2年間の経過. 第66回日本衛生動物学会大会, 2014, 3.
- 6) 岩崎博道. 免疫不全患者における感染症の診断と治療. 感染症治療フォーラム in Osaka, 2014, 5.
- 7) 岩崎博道. 福井大学病院での感染症および感染制御に関する取り組み紹介. 第2回昇竜道フォーラム, 2014, 6.
- 8) 岩崎博道. 多様化するつつが虫病の現状と課題. 第88回日本感染症学会総会学術講演会, 第62回日本化学療法学会総会シンポジウム, 2014, 6.
- 9) 高田伸弘, 矢野泰弘, 池ヶ谷諭史, 岩崎

- 博道. 西日本域の福井県で確認されたシモコシ型つつが虫病、その後の展開. 第 32 回北陸病害動物研究会, 2014, 6.
- 10) 岩崎博道. ダニ媒介性感染症の現状と対策. 中部耐性菌フォーラム学術講演会. 2014, 7.
- 11) 田居克規, 池ヶ谷諭史, 岩崎博道. ニューキノロン系抗菌薬およびチゲサイクリンに関するサイトカイン産生抑制作用の検討. SADI 大宰府大会 2014, 2014, 7.
- 12) 岩崎博道. これだけは忘れてはならない院内感染対策の基本. 福井県保険医協会講習会, 2014, 8.
- 13) Inai K, Noriki S, Iwasaki H. Bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis: a critical complication of sepsis/ARDS. ICAAC 2014, 2014, 9.
- 14) 岩崎博道. 感染予防対策のさらなる向上を目指して. 富山大学病院院内感染対策特別講演会, 2014, 9.
- 15) 岩崎博道. 好中球減少患者の感染制御. 血液感染症セミナー in SAITAMA, 2014, 9.
- 16) 岩崎博道. ダニ関連感染症の病態 - 日本紅斑熱を中心に -. 金沢医科大学大学院医学研究セミナー, 2014, 9.
- 17) 岩崎博道. 院内感染予防について. 福井県歯科医師会医療安全講習会, 2014, 9.
- 18) 岩崎博道. 発熱性好中球減少症のマネジメント. 長崎県病院薬剤師会平成 26 年度第 6 回学術講演会, 2014, 10.
- 19) 岩崎博道. 福井県内における感染防止対策状況. 医療法人林病院感染防止対策セミナー2, 2014, 10.
- 20) 重見博子, 池ヶ谷諭史, 田居克規, 岩崎博道, 上田孝典. テトラサイクリン系抗菌薬によるサイトカイン・ケモカイン産生修飾効果. 第 62 回日本化学療法学会西日本支部総会, 第 57 回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第 84 回日本感染症学会西日本地方会学術集会. 2014, 10.
- 21) 田居克規, 岩崎博道, 高井美穂子, 池ヶ谷諭史, 上田孝典. Minocycline および ciprofloxacin 併用におけるサイトカイン/ケモカイン産生修飾効果. 第 62 回日本化学療法学会西日本支部総会, 第 57 回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第 84 回日本感染症学会西日本地方会学術集会. 2014, 10.
- 22) 岩崎博道. エボラ出血熱・デング熱を克服するために. 福井学習会緊急講演会, 2014, 10.
- 23) 岩崎博道. 血液疾患における感染マネジメント. 第 76 回日本血液学会学術集会・コーポレートセミナー27, 2014, 11.
- 24) Ikegaya S, Takai M, Ookura M, Tai K, Sakamaki I, Kishi S, Yamauchi T, Urasaki Y, Yoshida A, Iwasaki H, Ueda T. Characteristics and outcome of septicemia in hematological patients. 第 76 回日本血液学会学術集会, 2014, 11.
- 25) 岩崎博道, 高田伸弘, 池ヶ谷諭史, 田居克規, 酒巻一平, 重見博子, 矢野泰弘, 上田孝典. 福井県近隣発症のつつが虫病

- にみる重症化要因. 第 69 回日本衛生動物学会西日本支部大会・第 9 回日本衛生動物学会西日本支部例会, 2014, 11.
- 26) 岩崎博道. 発熱性好中球減少症のマネジメント. 感染症講演会 In Okayama, 2014, 11.
- 27) 岩崎博道. 感染対策の更なる飛躍のために. 札幌医科大学病院感染対策講習会, 2014, 11.
- 28) 岩崎博道. 発熱性好中球減少症のマネジメント. 舞鶴薬物療法研究会感染症編, 2014, 11.
- 29) 岩崎博道. ICU における感染管理と抗菌薬の使い方. 日本集中治療医学会東海北陸地方会 平成 26 年度 ICU 看護中級セミナー, 2014, 11.
- 30) 岩崎博道. エボラ出血熱について. 平成 26 年度第 9 回福井大学医学部附属病院感染対策委員会. リンクナース連絡会合同委員会, 2014, 12.
- 31) 岩崎博道, 田居克規, 池ヶ谷諭史, 酒巻一平, 重見博子, 伊藤和広, 高田伸弘. リケッチア症診療に係る臨床現場の課題. 第 21 回リケッチア研究会, 2014, 12.
- 32) 高田伸弘, 清水達人, 五十嵐一誠, 小村一浩, 林 百合子, 石畝 史, 矢野泰弘, 岩崎博道, 御供田睦代, 藤田博己. 第 21 回リケッチア研究会, 2014, 12.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
特記事項なし
2. 実用新案登録
特記事項なし
3. その他
特記事項なし

Fig. 1

TD・JSF・SFTS患者の最高体温の平均

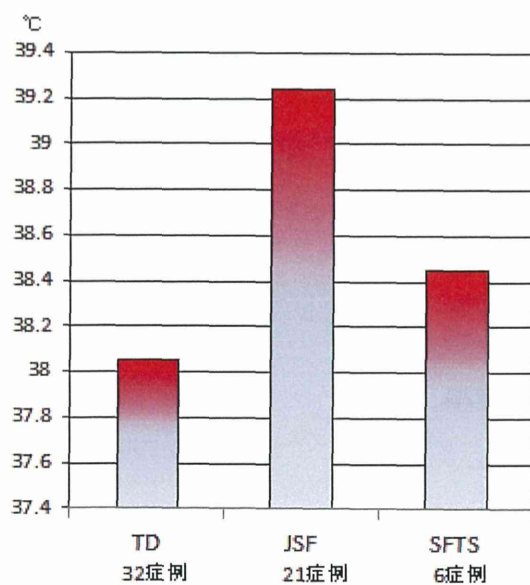


Fig. 2

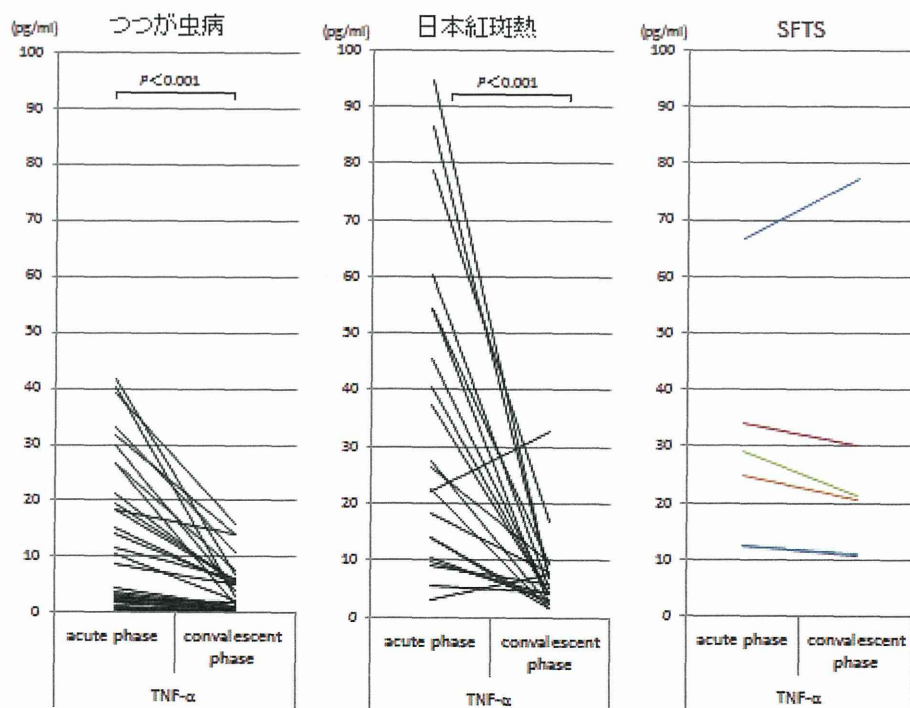


Fig. 3

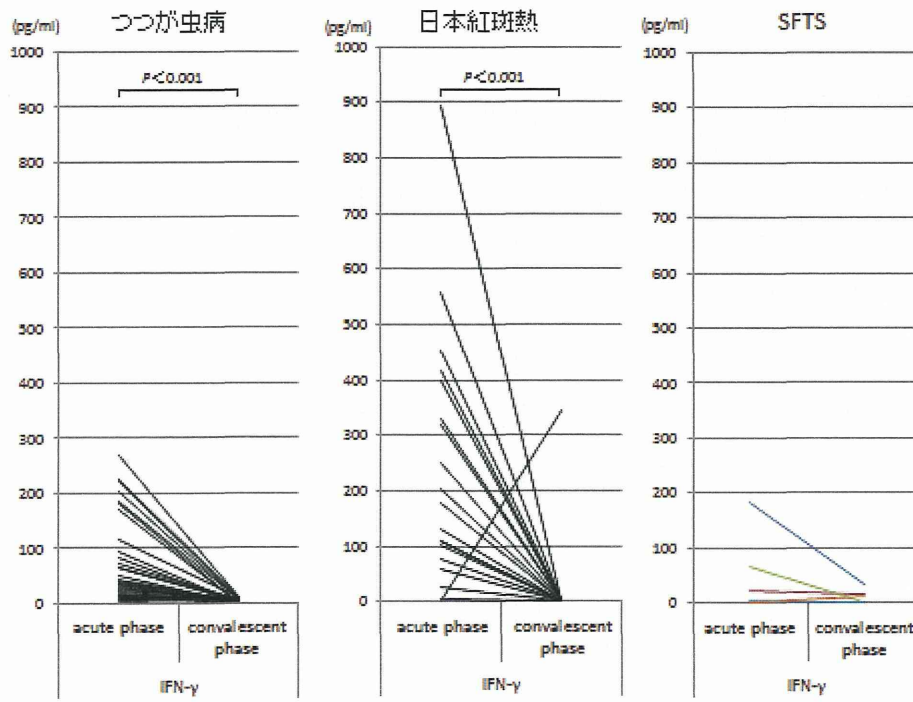


Fig. 4

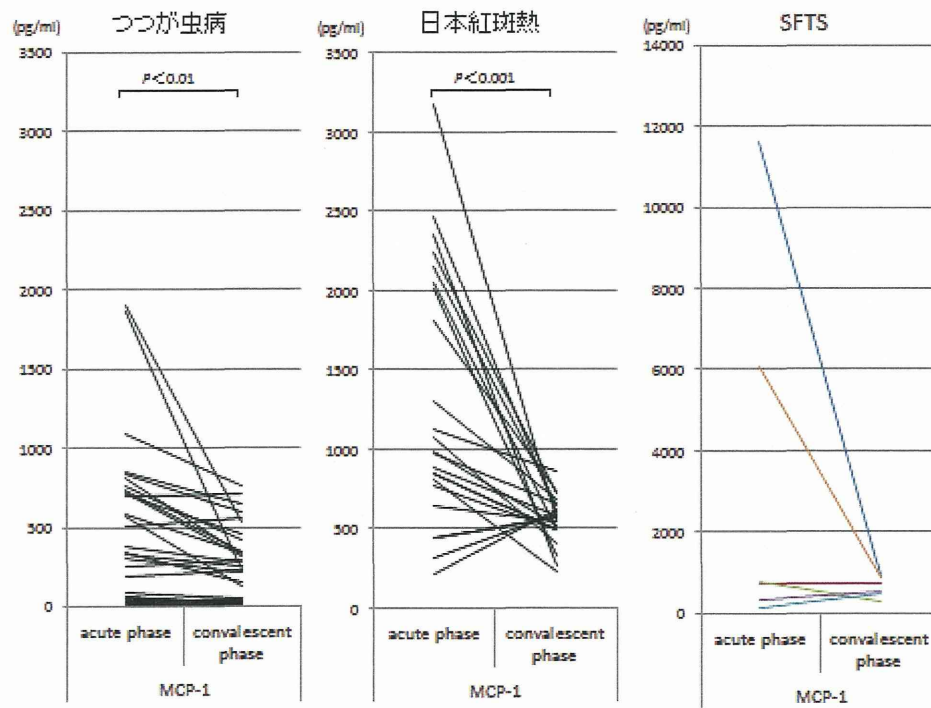


Table 1

つつが虫病/日本紅斑熱/SFTS(急性期)の
血清サイトカイン・ケモカイン濃度の比較

| | つつが虫病 32症例 Average (pg/ml) ± standard deviation(SD) [pg/ml] | 日本紅斑熱 21症例 Average (pg/ml) ± standard deviation(SD) [pg/ml] | SFTS 6症例 Average (pg/ml) ± standard deviation(SD) [pg/ml] |
|---------------|--|--|--|
| TNF-α | 13.78 ± 13.37 | 36.43 ± 27.69 | 29.82 ± 19.99 |
| IL-6 | 11.64 ± 17.17 | 146.25 ± 351.77 | 9.20 ± 8.47 |
| IFN-γ | 73.38 ± 78.12 | 221.33 ± 222.48 | 46.21 ± 70.82 |
| IL-8 | 13.20 ± 10.50 | 126.94 ± 260.90 | 45.91 ± 33.08 |
| IP-10 | 3215.88 ± 2786.12 | 12852.03 ± 9665.07 | 9504.58 ± 10572.90 |
| MCP-1 | 467.54 ± 491.95 | 1510.64 ± 1047.26 | 3269.73 ± 4671.16 |
| MIP-1α | 28.30 ± 79.28 | 190.18 ± 443.64 | 58.47 ± 111.05 |
| MIP-1β | 113.03 ± 152.45 | 205.87 ± 233.65 | 82.01 ± 40.02 |

Fig. 5

Minocycline upregulated LC3-II in LPS induced autophagy.

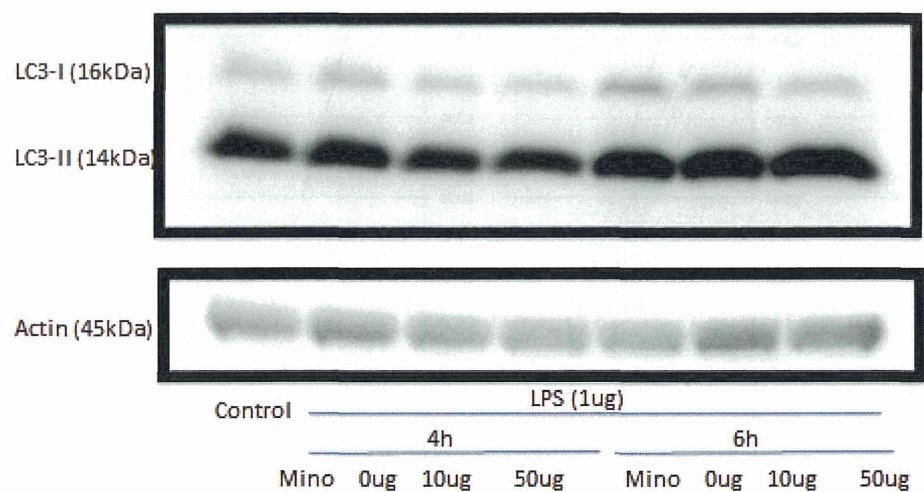
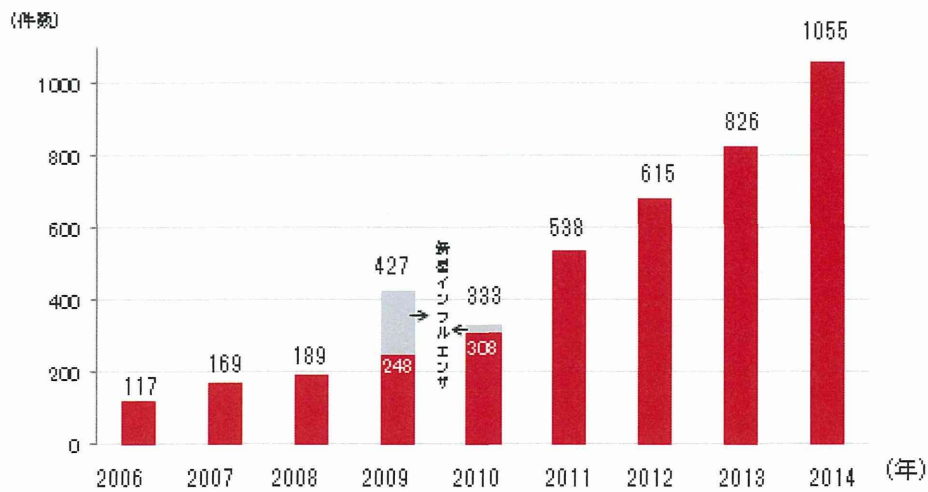


Fig. 6

ICDに対するコンサルテーションの依頼件数



▶ (福井大感染制御部長の統計)

Fig. 7

リケッチア関連問い合わせの推移



▶ (福井大感染制御部長の統計)

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

ダニ媒介性細菌感染症の診断・治療体制構築とその基盤となる技術・情報の体系化に関する研究
分担研究報告書

地域特性に伴う多様な感染環調査
～シモコシ型や南方系の恙虫病および日本海側の紅斑熱～

| | | |
|-------|---------------------|---------------------|
| 研究分担者 | 高田 伸弘 | 福井大学、医学野外研究支援会 MFSS |
| 研究協力者 | 高橋 守 | 埼玉医科大学、MFSS |
| | 山本 正悟 | 宮崎大学医学部、MFSS |
| | 中嶋 智子 | 京都府保健環境研究所 |
| | 岩崎 博道 | 福井大学医学部(研究分担者) |
| | 山川 秀 | 福井県；山川医院 |
| | 佐藤 寛子 | 秋田県健康環境センター |
| | 赤地 重宏 | 三重県保健環境研究所 |
| | 藤田 博己 | 馬原アカリ医学研究所(研究分担者) |
| | 石畝 史 | 福井県衛生環境研究センター |
| | 矢野 泰弘 | 福井大学医学部 |
| 協力機関 | 宮古福祉保健所 (安里大貴) | |
| | 敦賀市民病院 (清水達人) | |
| | 公立豊岡総合病院 (林百合香) | |
| | 新潟県保健環境科学研究所 (田村 務) | |

研究要旨

科研課題「診断・治療体制の構築および基盤となる技術・情報」を下支えするため、フィールド研究の視点からさまざまな感染環調査を進めた。

今年度も昨年度の継続で、地域特性に絡む恙虫病型の多様性ならびに潜在しがちな紅斑熱の調査を主とした。①シモコシ型 Ot 感染は、福井県の多発地の住民ならびに地域野鼠類の抗体検査によれば、現れた症例に倍して潜在(不顕性ないし軽症?)することも示唆された。その分布は少なくとも近畿北半まで広がるが近畿中部以南には至らないようで、ヒゲツツガムシとの関連も相当示唆された。②宮古島方面にみる東南アジア系恙虫病は続発そして重症化も目立つことから対策が続けられ、病原型の系統解析などさらに求められる。③日本紅斑熱の発生は従来認識以上に日本海側に潜在することを示したが、それら発生状況をみるに、感染環が住民と接触し易い湾岸環境も要因と思われた。以上のように、リケツチア症は地域特性に絡んで多様な発生(潜在)をするものゆえ、診断・治療体制の構築に向けて、地方衛生行政の一段の認識が望まれる。

A. 研究目的

この研究事業の本体は“診断・治療体制の構築および基盤となる技術・情報の体系化”なので、ここでは地域ごとの症例やベクターを絡めて、以下の項目につき調査する。

- ・西日本におけるシモコシ型の頻度
- ・南西諸島の南方系恙虫病の発生動向
- ・日本海側での紅斑熱発生の状況

B. 研究方法

調査研究を進める際の基本的な方法論は、末尾にあげた業績が参考になるが、今回は、住民や野鼠などの抗体検索のため免疫ペルオキシダーゼ染色法(IP)を多用した。その場合、試料グループごとに一括検査して読み取り誤差を抑えるため、IP用スポットスライドグラスは方眼8穴×4行(特注)を用いた。なお、各事項のどこかに協力者を記名して協力態勢が分かるようにした。

C. 結果およびD. 考察

調査項目は複数でさまざまに展開するため、各々の結果の記述に続けて考察を加えることとした。また、抗体検査値などは一覧表のようにして比較検討できるようにした。

1. 西日本におけるシモコシ型の頻度

一般に、野鼠など動物はフィールドで複数Ot型に暴露され、有毒地住民でもそれはあり得るほか、抗原間の交差性は必ずあるので血清検査では多様な抗体検出としてみえる。ただ、シモコシなど特定の型のみ反応したり、複数型の中で最も反応が強ければ、その型が主たる感染とみなしても大筋の見当付けにはなるから、以下そうした見方で進める。

1) 地域住民の血清疫学

2012年4月に分担者所属の福井大学医学部にほど近い永平寺町大月地区で恙虫病原体 *Orientia tsutsugamushi*(Ot)のシモコシ型の感染例をみたことから、福井県内の過去の恙虫病患者血清を再検したところ5名の同型感染の含まれることが分かった(昨年度報告に詳述)。このうち4名を発掘できた大野市郊外の阪谷地区で30年前から恙虫病に対応して来ている医院に通知したところ、同医院を受診する患者について改めてOt感染の傾向を調べたいとの要望があったため、4~5月に実施した。匿名化された140名につきIgG抗体保有を×80でスクリーニングしたところ、何らかのOt型に陽性であったのが63名(45%)、陰性(無反応)は77名であった。そこでシモコシ型に高く反応したものを中心に48名だけを挙げてみると(表1)、シモコシ型単独あるいは他型より高い抗体価をみせたのは11名、うち最高値の1名はIgMも測ったが陰性であった。他の型については、以前から秋のカワサキ型感染が多い地区だけに同型の頻度が高いのは当然、一方、カープ型高値の1例ではIgMも高く、やや新しい感染と思われた。このように、シモコシ型患者が出ていた本地区はやはりシモコシ型感染が有意に潜在することは当然と思われたが、かと言って抗体価の高い例でも過去1年間に明確な恙虫病を発症したような病歴は認め難かったので、有毒地においては軽症ないし不顕性感染が相当多らしいことが改めて示されたものだろう。なお、本地区住民は高齢化が著しいが、性年齢や集落ごとの保有率の差は判然としなかった。(山川、岩崎)

2) 野鼠の血清疫学と病原検索

福井県内でシモコシ型症例をみた永平寺町大月地区、上記大野市阪谷地区および高

浜町含む若狭地方で得た野鼠について、抗体の検査、PCR による Ot 遺伝子検索ならびに野鼠寄生ツツガムシ相をみた(表2、図1)。その結果、大月集落ではシモコシ型抗体の頻度はさほど高くなかったものの脾臓の PCR 陽性は2例をみた。また、シモコシ型感染例をみていた阪谷地区や高浜町を含む若狭地方では頻度は高くないがシモコシ型抗体の検出はみたが、脾臓からの遺伝子検出は、他の型はあったもののシモコシ型の検出はなかった。これは調査がシモコシ型の十分なホットスポットに当たらなかった可能性も高い。他方、県外の地方(中部～関西～中国～四国まで)でも、ばらつきは多いものの相当の野鼠血清を得たので同様検査を行なった(表3、図1)。結果を大雑把に言えば、シモコシ型は中部地方から北近畿の兵庫県まで分布するようで、多数の検体を得た京都府では例えば木津川流域の河川敷などに集中的な陽性結果をみている。そのほか、島根県では僅少でほぼ消えかかり、南は滋賀県南部から三重県そして四国へ向かってはまず分布しないように思われた。(高橋、中嶋、山本、佐藤)

3) 野鼠抗体と寄生ツツガムシとの関連

山形県で野鼠寄生のヒゲツツガムシからシモコシ型遺伝子が検出され、また韓国でも同種に Ot の垂直伝播(型は不明?)を検証した報告があり、分担者らも同型患者をみた永平寺町で同ムシが関与し得るらしいことを観察したため、今のところヒゲをシモコシ型のベクターの有力候補として扱うことにした。そうして今回の野鼠検査を概観するに、福井県ではあまり明確なデータを得なかったものの、京都府ではシモコシ型抗体価とヒゲ寄生頻度との間で充分有意らしい相関を見て取れた。なお、ヒゲはヒト寄生例が知られ、古く採集報告上では鹿

児島県まで記録はあるが(分担者は確認していない)、全体に東・北日本に生息頻度が高く、中国大陸でも知られて、秋よりも3～5月に発生が多い傾向はある。1950年代の調査では胴背毛数の変異から基本型と山中型に分けられたが、分担者は明確な差を認め得ないで来ている。改めて Ot 保有頻度を含めて精査を要しよう。

2. 南西諸島の南方系恙虫病の発生動向

これは、宮古本島の北端に接する小島「池間島」で 2008 年に台湾系 Ot 型の恙虫病患者が確認され、その後に東南アジア系のデリーツツガムシの濃厚分布も確認された経緯である。この科研で継続調査して来ているが、患者の続発は止まないのここで概況を記すとともに今後の調査の方向性も述べておく。

1) 恙虫病症例の続発

昨年度までの確認は5例、今年度は2例であった(表4)。7例を概観した場合、この感染型の特性ゆえか、あるいは患者の受診や対策に遅れがあるゆえか、症例数の割に重症化の頻度が高そうに見える。もっとも、現地に不顕性ないし軽症感染が少なくなく潜在すること(以前の調査で抗体保有率は島で高かった事実)の裏返しかも知れず、今後の推移を見守る必要がある。感染時期は、ベクターがいささか減少する冬は置いて、春～秋の3季が重要らしい。このような絶えぬ発生をみて、保健所では以下のような対応で臨んでいる。

【つつがむし病発生時の保健所業務】

- ・ 早期診断の補助(刺し口痂皮及び血液の PCR 検査を仲介)
- ・ 疫学的調査(病歴の聴取、感染場所推定)
- ・ 関連各所と今後の対策を協議(主治医、病院の感染症委員会、関連の介護施設や自治会、

市役所の保健師や害鳥獣駆除担当者)

- ・ 予防啓発(地域住民や医療機関等へチラシを配布(定期的、発生時)、プレスリリース)
- ・ 衛生研究所と共に発生地域の調査
- ・ 症例をまとめ県等へ報告

2) デリーツツガムシの解析へ向けて

この地の病原 Ot は、密度高く生息するデリーツツガムシが媒介し、遺伝系統上は東南アジア系であることは概ね分かっているが、宿主ネズミやネズミ吸着のデリー個体から分離された Ot は国内主要株とは異なる一つのクラスターを形成し、さらにいくつかのサブクラスターにまで分けられるので、デリー自体に複数の系統がある可能性も示している。そこで先ず、多数の未吸着幼虫を回収しての解析が求められ、昨 1 月には黒布見捕り法に加えて精度高いツルグレン装置で土砂からの回収を試みたが、いずれの方法でも二桁に満たない収量であった。今回は、ムシ大発生 of 8 月に多量の土砂試料につき再試したが、やはりデリーは得られなかった。ただ、新たにトカゲツツガムシ *Eutrombicula abrephala* を少数だけ見出したので、同島に生息するツツガムシは、デリーのほか、ナンヨウツツガムシ、ナンヨウカニツツガムシ近似種およびトカゲツツガムシの 4 種が確認されたことになる。いずれにしろ、未吸着幼虫の回収は置いて、デリー自体の系統進化の面を探るため、ネズミ吸着のデリーの回収に努めた。クマネズミを中心に相当数のデリーを得たのでアルコール保存し、今後のミトコンドリア遺伝子による系統解析に備えた(表 5)。ところで、最近、トカラ列島で見られるデリー酷似種は新種 *Leptotrombidium suzukii* として分けられたが、それが Ot を保有するか否かも興味深い。(山本、高橋、安里)

3. 日本海側での紅斑熱発生の状況

従来、日本海側の地域で紅斑熱と言えば島根半島および鳥取海岸のそれぞれ限定地域が知られるのみであった。ところが今年度に至り全国的な紅斑熱発生傾向に呼応するかのようになり、兵庫県、福井県そして新潟県でも日本紅斑熱の突発があったので、それぞれ可能なだけの調査を試みた。

1) 北近畿日本海側

8 月に兵庫県最北部の山陰海岸のうち香住海岸在住の主婦に熱性発疹性の重症所見がみられ、分担者にリケッチア症の検査依頼があった。入院当初と 1 ヶ月後の離れたペア血清ながら IP 検査により紅斑熱陽性となり、刺し口の遺伝子検出で *R.japonica* 陽性であったので日本紅斑熱と確定できた。主治医がこの結果を知り、遅れて発症していた同夫についても同県衛生行政機関に検査依頼したところ同病の確定に至ったので、香住海岸の漁港周辺における夫婦感染例となった。

一方、9 月には福井県南部の若狭湾東部で、相当重症化した 1 例が恙虫病疑いで分担者へ検査依頼されたが、IP の結果は紅斑熱であり、同地域はベクターとなるチマダニ類が優占する生態圏(後記)であることも勘案して日本紅斑熱と判断された。なお、福井県北部の山岳では 10 年前に血清学的には欧州共通の紅斑熱 *R.helvetic*a 感染(詳細なベクターと病原体調査も伴う)の 1 例をみているので、疫学的に言えば、今回の例は同県初の日本紅斑熱とされるべきだろう。

2) 新潟県日本海側

今年度は前記の北近畿日本海側で紅斑熱をみたため、東北地方までも状況を調べたところ、新潟県で 1 例発生の情報を得た。新潟県

保健環境科学研究所への問い合わせで以下の概況が分かった;患者は中越の海岸沿いの小都市の市街地住宅に住む 70 歳代、発熱や紅斑あり、当時は県内外へ外出なし、庭師が出入りする造園作業はあるものの媒介マダニなどは不明、刺し口痂皮からの遺伝子検出では *R. heilongjiangensis* よりも *R. japonica* と相同性が高い。

3) 日本海側での感染環調査

感染環調査は、北近畿日本海側で症例をみた後 9~11 月に若狭湾岸から兵庫県北半部まで試みた(表 6、図 2)。結果は、全域で日本紅斑熱の媒介チマダニ類が優占していたが、マダニからのリケッチア分離は試行分だけでは陰性、また野鼠脾臓の RT-PCR (17kD の R1-R2 プライマー)によるリケッチア属スクリーニングでも全陰性であった。なお、香住海岸に県境で接する鳥取県西端の海岸環境では、公式届出数にかかわらず実質 10 例以上の日本紅斑熱をみている(田原博士から私信)。

以上の日本海側の状況を考えるに、寒冷要素の強い日本海側での紅斑熱発生が意味するところは何か、太平洋側の栃木県でも今年度発生が知られたことも踏まえれば、昔から列島北東部でも散在性には潜在していた感染が啓蒙普及でたまたま確認できたものなのか、あるいは南西日本からのイノシシほか北上要素によるものなのか、いずれにしても、今までは認識が必ずしも高くはなかったろう東日本の衛生行政上で注視を要することである。ところで、北近畿日本海側の発生地での地理要因を眺めた場合、既知多発地である志摩半島や天草島と似て各々が限局された湾岸環境である点が注目される。湾岸の居住地帯は、前方が海で背後は動物相が豊かで感染環が濃密な丘陵で囲まれるのが常で、内陸山間に劣らず感染

リスクを抱える環境として認識せねばならないだろう。なお、新潟県中越の市街地環境での日本紅斑熱発生は、仙台市や八戸市での極東紅斑熱の場合と比較しつつ早目の調査を要する。(石畝、藤田、赤地、佐藤、矢野)

E. 結論

今回の調査結果は以下の通り総括できる。

- ・シモコシ型 Ot 感染は、有毒地では顕性例に倍する潜在頻度が示唆され、おそらく北日本から中日本を経て中国地方中部まで分布するが、近畿中部以南には見ないように思われ、ヒゲツツガムシとの関連も充分示唆された。大局的には、そういった考えでの疫学対応が適当と思われた。
- ・わが国西端域での東南アジア系恙虫病は続発そして重症化も止まらないことから、Ot 病原型の系統解析などさらに調査を要し、酷似種も分布する南西諸島全域でスクリーニングが必要と思われた。
- ・日本紅斑熱の日本海側での発生(潜在も)は予想以上に多様なことが示され、当該地方衛生行政での認識が一層必要なこと、特に感染環が濃密になり易い湾岸環境では留意すべきと思われた。

F. 健康危険情報

あり(総括報告書に記載)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 高田伸弘. 予期せぬ感染症との遭遇. 2. 医ダニ類の多様性, とくに各種感染症を媒介するマダニたち. *Clean Life* 2014 年号:5-11, 2014.

- 2) 高田伸弘. わが国でも問題のベクター媒介性感染症. 8. 日本紅斑熱の発生状況と媒介マダニから見えてくる感染環. 化学療法の領域 30:305-312, 2014.
- 3) Tai, K., Iwasaki, H., Ikegaya, S., Takada, N., Tamaki, Y., Tabara, K. and Ueda, T. Significantly higher cytokine and chemokine levels in patients with Japanese spotted fever than in those with tsutsugamushi disease. J. Clin. Microbiol. 52:1938-1946, 2014.
- 4) Takano, A., Fujita, H., Kadosaka, T., Takahashi, M., Yamauchi, T., Ishiguro, F., Takada, N., Yano, Y., Oikawa, Y., Honda, T., Gokuden, M., Tsunoda, T., Tsurumi, M., Ando, S., Sato, K. & Kawabata, H. Construction of a DNA database for ticks collected in Japan: application of molecular identification based on the mitochondrial rDNA gene. Med. Entomol. 65:13-21, 2014.
- 5) Takahashi, M., Misumi, H., Gokuden, M., Kadosaka, T., Kuriyama, T., Sato, H., Fujita, H., Yamamoto, S. and Takada, N. Absorption of host hemolytic fluid by trombiculid mites (Acari:Trombiculidae). Ann. Rep. Ohara Gen. Hosp. 53:21-32, 2014.
- 6) 高田伸弘. つつが虫病. 小児疾患診療のための病態生理1. 小児内科 46(増):1059-1061, 2014.
2. 学会発表
- 1) 高田伸弘, 岩崎博道, 矢野泰弘, 高橋 守, 山本正悟, 佐藤寛子. 西日本域の福井県で初確認されたシモコシ型恙虫病の感染環調査, 2年間の経過. 第 66 回日本衛生動物学会大会. 岐阜市, 2014.03.
- 2) 高田伸弘, 矢野泰弘, 池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 石畝 史. シモコシ型恙虫病は東北から近畿地方まで在るらし? 第 22 回 SADI 大宰府大会, 太宰府市, 2014.7.
- 3) 高田伸弘. シンポジウム「これでわかったダニによる疾患」1. 「医ダニ」総論. 第 30 回日本臨床皮膚科医会近畿ブロック総会・学術大会, 神戸市, 2014. 10.
- 4) 矢野泰弘, 高田伸弘, 石田久哉, 石畝 史, 及川陽三郎. 昨年のマダニ刺症の傾向と北陸地方におけるマダニ媒介性感染症の発症リスク評価. 第 66 回日本衛生動物学会大会, 岐阜市, 2014.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
特記事項なし
2. 実用新案登録
特記事項なし
3. その他
特記事項なし

表1 大野市阪谷地区の受診者につき 0t 抗体の検索 (シモコシ型に注目)

| No. | 齡 | 性 | 集落名 | 採血日 | 主訴 | Kw | Gl | Kr | Kp | Kt | Sh |
|-----|----|---|------|------|------|-------------|-----|-----|--------------|------------|-----|
| 1 | 62 | ♀ | 南六呂師 | 4.01 | 高血圧 | 160 | | | | | |
| 3 | 69 | ♂ | 南六呂師 | 4.01 | 肺癌 | | | | 160 | | |
| 4 | 77 | ♂ | 不動堂 | 4.01 | 高血圧 | | | 160 | | | 80 |
| 5 | 76 | ♂ | 堂島 | 4.01 | 高血圧 | 320 | | | 80 | | |
| 6 | 75 | ♀ | 松丸 | 4.01 | 糖尿病 | | | | 320 | | 80 |
| 17 | 69 | ♀ | 蓑道 | 4.01 | 高血圧 | | | | | | 80 |
| 32 | 78 | ♂ | 新塚原 | 4.03 | 喘息 | | | | | | 80 |
| 33 | 80 | ♀ | 伏石 | 4.03 | 高血圧 | | | | 80 | | 160 |
| 34 | 75 | ♀ | 八町 | 4.03 | 高血圧 | 160 | | | | | 80 |
| 35 | 89 | ♀ | 柿ヶ島 | 4.04 | 高血圧 | 160 | | | | | 80 |
| 36 | 77 | ♀ | 金山 | 4.04 | 高血圧 | 320 | | | | | 160 |
| 42 | 86 | ♀ | 上野 | 4.05 | 高血圧 | | | | 160 | | 80 |
| 44 | 86 | ♂ | 大月 | 4.05 | 高血圧 | 160 | | | | | 80 |
| 48 | 87 | ♀ | 柿ヶ島 | 4.07 | 高血圧 | 320 | | | | | 160 |
| 49 | 68 | ♂ | 中野 | 4.07 | 高血圧 | | | | | | 80 |
| 50 | 59 | ♀ | 伏石 | 4.07 | 高脂血症 | | 160 | | | | |
| 53 | 82 | ♀ | 森本 | 4.09 | 高血圧 | 320 | | | | | 640 |
| 61 | 84 | ♀ | 塚原 | 4.11 | 肺気腫 | 640 | | | | | 160 |
| 64 | 80 | ♂ | 塚原 | 4.11 | 高血圧 | 160 | | | | | 80 |
| 65 | 64 | ♀ | 錦町 | 4.12 | C型肝炎 | | | | | | 80 |
| 69 | 53 | ♂ | 花房 | 4.14 | 糖尿病 | 320 | | | | | 80 |
| 79 | 89 | ♀ | 南六呂師 | 4.17 | 高血圧 | 320 | | | | | |
| 80 | 83 | ♀ | 花房 | 4.17 | 高血圧 | | | | | | 320 |
| 84 | 75 | ♀ | 橋爪 | 4.18 | 高血圧 | 640 | | | | | |
| 90 | 90 | ♀ | 中挟 | 4.19 | 発熱 | | | | 160 | | 80 |
| 92 | 80 | ♂ | 柿ヶ島 | 4.21 | 狭心症 | 320 | | | | | |
| 93 | 72 | ♀ | 不動堂 | 4.21 | 高血圧 | 640 | | | | | 160 |
| 95 | 57 | ♂ | 大月 | 4.21 | 高血圧 | 80 | | | | | |
| 96 | 57 | ♀ | 森本 | 4.21 | 高血圧 | 640 | | | | | 160 |
| 99 | 64 | ♀ | 上野 | 4.22 | 高血圧 | 160 | | | | | 80 |
| 101 | 83 | ♂ | 南六呂師 | 4.23 | 不整脈 | 320 | | | | | 80 |
| 103 | 83 | ♀ | 不動堂 | 4.23 | 高血圧 | | | 160 | | | 80 |
| 104 | 72 | ♀ | 柿ヶ島 | 4.23 | 糖尿病 | 640 | | | | | 160 |
| 106 | 67 | ♂ | 松丸 | 4.23 | 高血圧 | 320 | | | | | 160 |
| 110 | 80 | ♀ | 春日 | 4.25 | 肝硬変 | | | | 160 | | 80 |
| 112 | 68 | ♂ | 下唯野 | 4.25 | 糖尿病 | | | | | | 160 |
| 115 | 78 | ♀ | 不動堂 | 4.25 | 脾炎 | 320 | | | | | 160 |
| 117 | 63 | ♂ | 南六呂師 | 4.30 | 発熱 | 160 | | | | | 80 |
| 118 | 85 | ♀ | 伏石 | 4.30 | 高血圧 | | | 160 | | | |
| 119 | 93 | ♀ | 不動堂 | 5.01 | 高血圧 | | | | 640 (IgM640) | | 160 |
| 120 | 99 | ♀ | 蓑道 | 5.01 | 高血圧 | 160 | | | | | 80 |
| 122 | 68 | ♀ | 伏石 | 5.01 | 高血圧 | 160 | | | | | 80 |
| 124 | 80 | ♀ | 松丸 | 5.02 | 高血圧 | | | | | (IgM-) 640 | |
| 126 | 83 | ♀ | 花房 | 5.02 | 高血圧 | | | | 160 | | 80 |
| 129 | 76 | ♀ | 小黒見 | 5.07 | 高血圧 | 1280 (IgM-) | | | | | 320 |
| 130 | 84 | ♂ | 蓑道 | 5.07 | C型肝炎 | | | | | | 160 |
| 134 | 81 | ♂ | 七板 | 5.07 | 糖尿病 | 320 | | | | | 160 |
| 135 | 85 | ♀ | 伏石 | 5.07 | 高血圧 | 320 | | | | | 80 |

全検体 140 名を×80 でスクリーニングし、何かの型に×80 以上陽性を示したのは 63 名 (45%)、どの型にも無反応は 77 名。本表では各型の陽性 48 例をあげて比較考察する (空白部は<×80)。

・ Sh が単独で高い: ×80 (4 名)、×160 (3 名)、×320 (1 名)、×640 (1 名)

・ Sh が他より高い: ×160 (1 名)、×640 (1 名)

注; 血清検査は当該地域の医院を受診した各種患者の同意で実施 (匿名化)